

Újabb adatok a perifériás idegek sérüléseinek szövetépítési lehetőségeiről (tissue engineering) Világirodalmi áttekintés

DR. BÍRÓ VILMOS

Érkezett: 2018. február 7.

DOI: 10.21755/MTO.2018.061.0102.006

ÖSSZEFOGLALÁS

A szerző irodalmi áttekintést nyújtó közleményében a perifériás idegsérülések kezelésének szövetépítő (tissue engineering) lehetőségeit tekinti át. Tárgyalja a korábbi és az újabb sebésztechnikai eljárásokat, majd ismerteti az ideghiányok pótlására használatos lehetőségeket: az autolog, az allogén transzplantációkat, és a tubulizációs eljárások módjait. Elemzi a növekedési faktorok szerepét és a sejt-terápia (beleértve az összejt kezelési módszerek) felhasználását az ideggyógyulás elősegítésében. Befejezésül megállapítja, hogy az idegregenerációban szerepet játszó, nagyrészt kísérletes vizsgálatokban tanulmányozott sejtes és molekuláris folyamatok megismerése fontos lehet e sérültek eredményesebb gyógyítása céljából.

Kulcsszavak: *Ideghelyreállítás; Idegtranszplantációk; Kézsérülés;
Perifériás idegsérülések; Szövetépítés; Tissue engineering;*

V. Bíró: New data from the possibilities of the tissue engineering in the injured peripheral nerves. Review of the literature

In his review article the author looks over the possibilities of the tissue engineering in the peripheral nerve injuries. He discusses the previous and the novel technical procedures in the surgery, and then he reviews the possibilities for the replacement of the nerve defects: autografts, allografts, and the tubulizations techniques. He analyses the functions of the growth factors and the cell therapy (including the stem-cell treating methods) in the promoting of the nerve regeneration. Finally he states, that the recognition of the mainly experimental examined cellular and molecular processes, playing role in the nerve regeneration, would be important for the treatment of these injured patients.

Keywords: *Hand injuries – Surgery; Peripheral nerve injuries – surgery;
Reconstructive surgical procedures – Methods;
Tissue engineering; Transplantation, autologous;*

BEVEZETÉS

A perifériás idegrendszer finoman szervezett, bonyolult összetételű szerv, amelyet az egyes perifériás idegek alkotnak, és ez a rendszer a testben hálózatot képez. Ezen idegek anatómiai felépítésével korábbi közleményünkben (4) részletesen foglalkoztunk és utaltunk az erre vonatkozó – igen széleskörű – irodalmi adatokra. Ezért e helyütt az anatómiai alapokkal nem kívánunk foglalkozni.

A közlemény címében feltüntetett kérdéskörből ez ideig számos szerző publikált adatokat, a főbb tanulmányokat munkánk irodalomjegyzékében tüntettük fel. A hazai traumatológiai-kézsebészeti szakirodalomban (40) elsőként *Salamon* ismertette a (magyar nyelven leginkább szövetépítésnek fordítható) tissue engineering alkalmazásának lehetőségeit (29), majd e sorok írója közölt adatokat az eljárásról (3–6). A témakörben az eddigi legátfogóbb külhoni tanulmányt *Carriel* és munkatársai (9), továbbá újabban *Lui* és szerzőtársai (17) közzétették, így munkáikat vezérfonalként, alapvető közleményként használtuk fel irodalmi áttekintést nyújtó dolgozatunk megírásához.

Az idegsérülések helyreállítására is alkalmazott *tissue engineering* kifejezés nem más, mint olyan interdiszciplináris terület, amely arra törekszik, hogy a biológiai és a mérnöki tudományok alapelveit alkalmazva megfelelő biológiai pótlásokat hozzon létre, amelyekkel hiányzó szöveti funkciók, esetleg szervek állíthatók helyre (29). A módszer sejt kultúrában kezelt, differenciálódni képes pluripotens mesenchymalis őssejtekkel (progenitor, illetve stem cells) és szövetindukáló (szignál) polypeptidekkel (növekedési faktorok) együtt – transzplantáció révén – vázszerkezet (scaffold) felhasználásával kísérli meg helyreállítani a sérült, vagy károsodott szöveteket (5). A növekedési faktorok hatására a sejtekben proteinek aktivizálódása jön létre, majd a sejtmagban gének kapcsolódhatnak be a folyamatba, amelyek szabályozzák e faktorok működését és így módon az új szövet kialakulásának feltételei tovább javíthatók (4–6, 29).

AZ IDEGSÉRÜLÉSEK HELYREÁLLÍTÁSÁNAK LEHETŐSÉGEI

A továbbiakban a károsodott perifériás

idegek helyreállítására jelenkorban alkalmazott főbb eljárásokat és azok eredményességét tekintjük át.

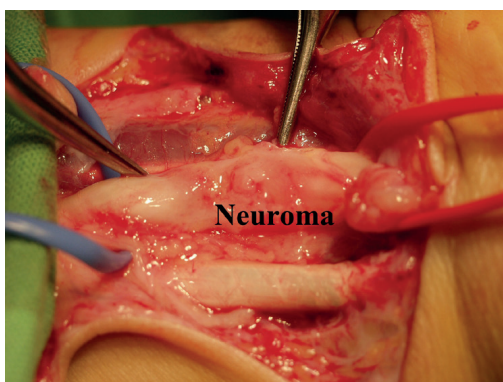
A sebészi technika

Többféle műteti eljárás ismeretes a perifériás idegsérülések helyreállítására; ezeket számos közleményben ismertették. Munkánk irodalomjegyzékében e témakör általunk fontosabbnak tartott, újabb külföldi és hazai publikációit soroltuk fel (7, 9, 10, 24, 26, 27, 30, 33–35).

A sebészi kezelésben leggyakrabban az *end-to-end idegvarratot*, a *neurolysis*t, az *ideg áthelyezést*, illetve az *end-to-side neurorrhaphiát* alkalmazzák. Ideghiány esetén szóba jöhetnek az autolog, vagy az allogén (homológ) *idegátültetés*, illetve a *tubulizációs* eljárások. A neurolysis műtete a sérült idegek belső, vagy külső lezorítása esetében, dekompressziós célból történhet. Az ideg felszabadító műtét a *Sunderland* (37) által módosított *Seddon* féle beosztás (32) szerint első fokú (neuropaxia) sérüléseknél lehet eredményes és a beavatkozás után általában helyreáll az ideg működése. Az ideg teljes átmetszése (neurotmesis) esetében mikrosebészeti technikával végzett *idegvarrat* szükséges (10, 33), azonban e beavatkozás csak akkor végezhető el, ha az idegvégék egyesítése feszülés nélkül sikerül (a defektus <0,5 cm) (10). Az idegvarrat a következő lépésekből áll: a sérült idegvégék kipreparálása és a roncsolt, károsodott részek kimetszése, egymáshoz közelítése, összeérítése, és ha ez feszülés nélkül sikerül, az összeérített idegvégék mikrosebészeti varrattechnikával történő rögzítése. Figyelmet kell fordítani, hogy elkerüljük az idegvégék elcsavarodását; erre útmutatást adhat az epineuriumon futó egyes finom erek lefutásának egyezése a varratnál (24, 27). Három, különböző varratforma használatos: 1) epineuralis (1. *a–c ábrák*), 2) perineuralis és 3) kombinált (epineuralis és perineuralis) technika (10, 14). Ideális esetben az idegvarratot ajánlatos a sérülés után mihamarabb, de legkésőbb két napon belül elvégezni (8). Az idegsérülés további műteti helyreállítási lehetősége az *ideg áthelyezés* (neurotizáció) és az érintett idegek között *end-to-side idegvarrat*, amelyet általában szekunder műtétként végeznek. A neurotizáció jól

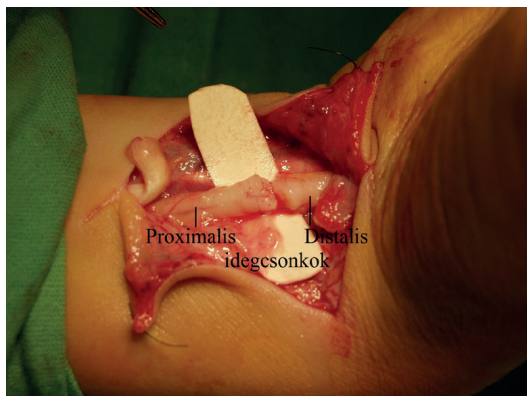
kidolgozott eljárás az idegsérülések kezelésére és főképpen a felső végtag proximalis részén, illetve a plexus brachialis területén használják (10, 26). E módszernél a donor ideg kevésbé fontos fasciculusait átmetszik, intraneuralisan (fasciculusokra bontva) szétválasztják és mikrosebészeti módszerrel összevarrják a funkcionálisan legfontosabbnak ítélt sérült distalis ideg szegmentummal. Az eljárás legfőbb hátránya a donor ideg ellátási területén

fellépő funkciókiesés. A komplikált sebészi beavatkozásnak nincsenek ez ideig véglegesen kialakult irányelvei az indikációit illetően. Mindazonáltal alternatív eljárás lehet, amikor a sérült proximalis idegcsonk nem érhető el, illetve nem hozzáférhető (26). Az idegsérülések sikeres ellátásának legfontosabb eleme – kétséget kizárólag – a mikrosebészetben jártas és ebben folyamatos továbbképzést vállaló kézsebész specialista (4, 27).



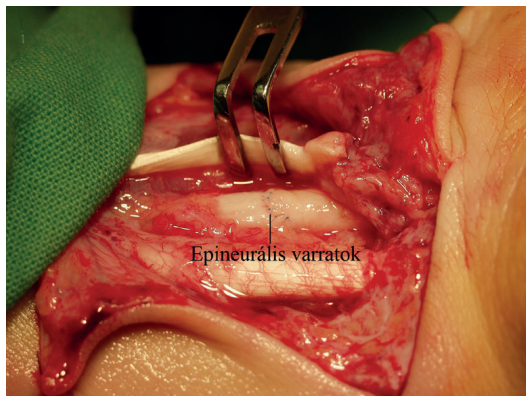
1. a ábra

8 éves fiúgyermek intézeti felvétele előtt két hónappal, késsel metszette el bal csuklója volaris felszínét. A műtéti feltárásnál a teljesen átvágott nervus medianust vaskos hegyszövetbe ágyazva találtuk



1. b ábra

Az idegvégék reszekciója után azok feszülésmentesen összeérinthetők voltak, így epineurális idegvarrat elvégzése mellett döntöttünk



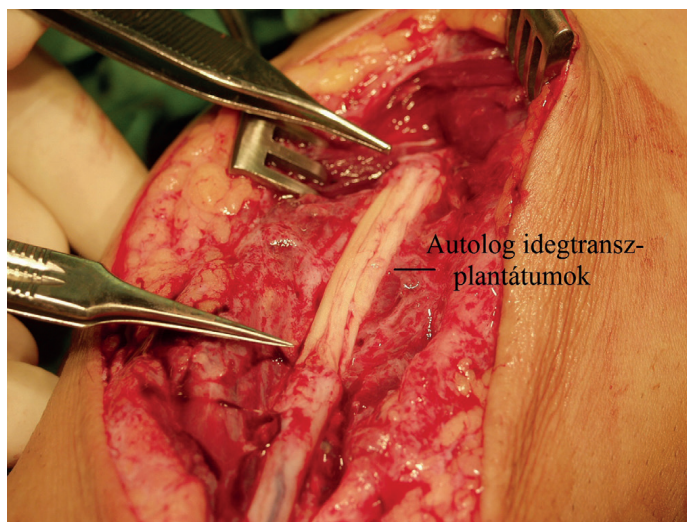
1. c ábra

Az elkészült epineurális varrat (Műtét: Dr. Molnár László; fotó: a szerző)

Az ideghiányok áthidalására használt transzplantátumok

Az esetek egy részében az idegsérüléseknél nem lehet feszülés mentes viszonyok mellett elvégezni az idegvarratot, mivel a károsodott idegcsonkoknak az épben történő reszekciója után defektus jön létre, vagy a sérülés eleve ideghiánnyal járt. Az ideg regeneráció

biztosítására ilyenkor idegtranszplantációt végeznek, amely kiküszöböli a varratvonalakban a feszülés káros hatását. Leggyakrabban autolog ideget ültetnek be (2. ábra), de felhasználásra kerülhet ideg allograft (homolog idegtranszplantátum, esetenként liofilizált formában), illetve a decellularizált allograft is (1, 10, 19, 26, 39).



2. ábra

A jobb alkar volaris felszínén az idegdefektussal járó nervus medianus sérülését hosszú, fascicularis, autolog idegtranszplantátumokkal állítottuk helyre (Műtét: Dr. Molnár László; fotó: a szerző)

Autolog transzplantátumok

Az ideg autograftok alkalmazása az elmúlt öt évtizedben a leggyakrabban végzett műtét volt az idegdefektusok helyreállítására (14, 26). E transzplantátum immunológiailag semleges (inert), biztosítja a megfelelő extracelluláris sejtközi állományt (mátrix), az életképes Schwann-sejteket és az axonális regenerációhoz szükséges növekedési faktorokat. A transzplantátumokat érzőidegekből nyerik, mivel a motoros idegek felhasználása erre a célra nem kívánatos (11, 14). A leggyakoribb donor ideg a nervus suralis, de felhasználhatók még egyéb érzőidegek is: medialis és lateralis nervus cutaneus antebrachii, a nervus ulnaris dorsalis bőrága, a comb hátsó, illetve lateralis bőridege (26). Ugyanakkor egyes irodalmi adatok szerint az ideg autotranszplantációk után mintegy 50%-os a sikeresnek mondható esetek száma (11, 24.). Ráadásul az ideg autograft felhasználása több hátránnyal is jár:

hosszabb műteti időtartam, magasabb ápolási költségek, az eltávolított ideg hiánya és ebből fakadóan az adó területen fájdalmas neuroma, hegesedés és érzéskiesés kialakulása (11, 14).

Izomzatot és vénát is felhasználtak idegvezetőként, autolog, természetes anyagként rövid idegdefektusok rekonstrukciójára (1). Kézhati, valamint véna cephalica és basilica ereket alkalmaztak digitális, 1 cm-nél nem nagyobb idegdefektusok áthidalására (22). Az érzés helyreállása hasonló mértékben jött létre, mint a felszívódó idegvezetőknél (28). Mindazonáltal még mindig ellentmondásos a vénának, mint idegvezetőnek a használata, mivel hosszú ideghiánynál alkalmazva hajlamos lumenében a collapsusra, amely következményes idegkompresszióval és nem kielégítő vég eredménnyel járhat. Az újabb kutatások során kifejlesztett izom-véna kombinált eljárás jóval hatásosabbnak bizonyult, mint a két módszer külön-külön történő alkalmazása (1, 39). E

módszernél a véna szegmentumot teljes hosszúságban kitöltik friss, autolog izomrostokkal. Ebben az esetben a beültetett véna (mint idegvezető) nem teszi lehetővé a proximális idegcsonkból növekvő axonok összecsapódását és a benne lévő vázizomzat speciális extracelluláris állománya (a bazális membránnak köszönhetően) vezeti a Schwann-sejtek migrációját és így a következményes ideggenerációt (1, 13, 25, 39). E módszert érző, illetve kevert idegek defektusainál alkalmazva a sikeres eredmények közel 50%-ot tettek ki. Azonban az eljárás jelenleg nem tudja felülmúlni a primer idegvarratok, illetve a defektusoknál az autolog idegátültetések eredményeit (1, 25).

Ideg allograftok

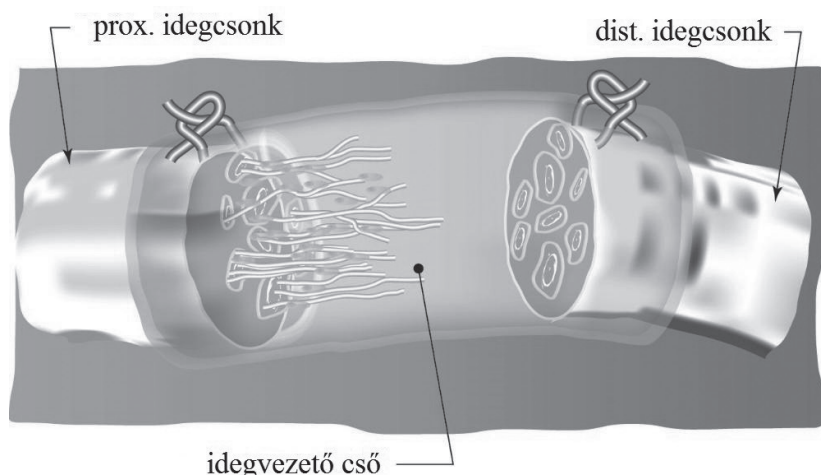
Ideg homotranszplantátumok nyerhetők (ritkán) egészséges donorokból, illetve kádáverekből (8). Az élő egyedekből eltávolított allograftok csak korlátozott hosszban vehetők ki, ugyanakkor tetemekből kivett transzplantátumok alternatív módszernek tekinthetők a súlyosan roncsolódott, vagy defektussal járó idegsérülések rekonstrukciójában (1, 14, 26). A homotranszplantátumok funkcionáló sejtközi állománnyal rendelkezhetnek és néha életképes Schwann-sejtek is találhatóak bennük; mindezek szerepet játszanak az ideg regenerációban, azonban a gazdaszervezet részéről aktív immunválaszt hoznak létre a beültetés után (26). Hasonlóan mindegyik szöveti allotranszplantációhoz, szisztémás immunosuppressziós kezelés szükséges ezekben az esetekben, átlagosan másfél éven keresztül (14, 21). Ez a terápia azonban opportunista fertőzéseket, sőt – rosszabb esetben – tumor kialakulását is eredményezheti (14). Újabban jó eredménnyel végeztek idegrekonstrukciót 10 cm-nél, kisebb idegdefektusoknál,

fagyasztással tartósított allograftokkal, immunosuppresszió nélkül (36).

Az utóbbi években a *decellularizációs* technikát írták le, mint természetes szövetből származó biológiai vázszerkezetet, a különböző szövetépítési folyamatokban (12). E módszer lényege az allograftok sejtes komponenseinek eltávolítása a szövetből, hogy megelőzzék a gazdaszervezet vezérelte rejekciót. A sejtes elemek eliminálására használhatók kémiai, fizikális, illetve kombinált eljárások, e módszerek sikeressége függ az átültetett szerv nagyságától (hosszúság, vastagság és térfogat), a sejtszámtól, továbbá több, a sejtközi állományt érintő összetevőtől. Az eljárás alkalmazása esetén kiküszöbölhetők az autolog idegek kivételi helyén visszamaradó panaszok, továbbá e graftok a kívánt hosszban és átmérőben is rendelkezésre állnak. A decellularizációt általában gamma-besugárással végzik (9). A klinikai gyakorlatban e módszer használata sikeresnek bizonyult rövid defektussal rendelkező digitális idegeknél. Összefoglalva: számos kísérletes és klinikai tanulmány igazolta, hogy e fejezet részben tárgyalt szövetépítő műtéti eljárás nehézség nélkül kivitelezhető, összehasonlítható és az esetek egy részében jó alternatívát jelenthet az autolog idegátültetéssel, vagy az idegvezető csövek alkalmazásával szemben (9, 38).

A tubulizációs eljárás

Jelenleg számos szintetikus (felszívódó és nem felszívódó), továbbá természetes biológiai anyagból gyárilag készült idegvezető cső áll rendelkezésre e célból. Ezek különböző nagyságban (hosszúságban és belső átmérőben) érhetők el és használatukkal váltakozóan sikeres gyógy eredményeket publikáltak (3. ábra).



3. ábra

Idegvezető cső sémás rajza (Forrás: Internet: google: nerve conduit images – ismeretlen szerző).

Szintetikus anyagok

A szilikon szintetikus és biológiailag közömbös polimer anyag, amelyet széles körben használnak fel az orvostudományban, beleértve az ideg regeneráció területét is (20). A gyógyításban a szilikon gumi vezetősöveket gyakran használják fel rövid (<0,5 cm), a nervus medianust, vagy ulnarist érintő, defektussal járó idegsérülések eseteiben, viszonylag kedvező eredményekkel. Hátránya a szilikonnak, hogy nem felszívódó anyag és idegentest reakciót válthat ki idegkompresszióval és fájdalommal; emiatt ilyenkor el kell távolítani (20, 33).

A poliészter anyagok szintetikus eredetűek és felszívódó tulajdonságokkal rendelkeznek, ezért széles körben alkalmazzák a szövetépítés területén, idegvezető csőként (28). Anyaguk lehet a polylactic acid, a poly-ε-caprolactone és a polyglycolic acid (31). Kísérletes vizsgálatokban kimutatták, hogy a poly-ε-caprolactone felszívódása alatt képződő bomlástermékek kevésbé toxikusak, mint a többi poliészter anyagé (14). Mégis ezen anyag beültetése után jóval nagyobb számú szövődémmel számolhatunk, mint az autograftok esetében. Ennek oka a poliészternek a hydrophob voltában és nagyfokú rugalmatlanságában keresendő. Emiatt a varratok behelyezése nehezebb és a műtét nagyobb traumatizációt okozhat az idegen és a környező szövetekben. E szintetikus anyag fő előnye az alacsony előállítási költség és a könnyű megmunkálhatóság (9).

A poliglikolsav (polyglycolid acid–PGA) alapú idegvezető cső (9) kitűnő mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik, amelyek komoly előnyt biztosítanak számára a műtéti kezelés során. Kísérletes vizsgálatokban azonban kimutatták, hogy az implantátum fokozatosan elveszti szilárdságát, a beültetés után 1–2 hónappal és a teljes tömege 6–12 hónap után eltűnik. Ezen felül nem ritka a környezetben kialakuló gyulladásos elváltozás, sőt a szöveti nekrozis is. Ennek ellenére a sebészeti gyakorlatban ez az idegvezető cső gyakran kerül felhasználásra. A PGA implantátumok leginkább a digitális és palmaris ideghiányok áthidalására használatosak és biztos módszert jelentenek az ujjidegek helyreállítására, amennyiben az idegvégék közötti defektus nem több 3 cm-nél (9, 14).

Természetes anyagok felhasználása

Ezek az anyagok alapvetően az extracelluláris szövetközi anyag (mátrix) molekuláiból épülnek fel és nagymértékben biokompatibilisek, illetve felszívódó tulajdonságokat mutatnak. E szövetben jelen lévő kollagének, a glikoproteinek és a proteoglikánok fontos szerepet játszó molekulák, amelyek a celluláris és a molekuláris folyamatokat szabályozzák. A kollagének a legfőbb rostos összetevői a sejtközi állománynak. Számos fajtájuk ismeretes, legnagyobb számban az I. típus található meg; ez a perifériás idegek nagy tömegben előforduló fehérje fajtája.

Szerepe a Schwann-sejtek migrációjának és proliferációjának elősegítése az idegregeneráció folyamán (9, 19, 20). A tisztított I. típusú kollagén széles körben használatos szövetépítés felhasználása céljából az idegregeneráció területén is (8). Az I. típusú kollagén alapú, gyári idegvezető csöveknek többféle változata érhető el, amelyek különböző nagyságban állnak rendelkezésre az idegdefektusok kezelésére. E készítmények mechanikailag stabilnak és hajlékonynak bizonyulnak, a lebomlás lehetőségével, amely 8 hónaptól 4 évi időtartamig végbemegy (14). A kollagén csövek felhasználása nemcsak az érző ujjidegek defektussal járó sérüléseire korlátozódik, hanem egyéb lokalizációjú idegsérülések esetében is sikerrel alkalmazták (például szülési plexus brachialis bénulás, szájüregi idegsérülések [nervus lingualis, nervus alveolaris inferior]). Összegezve: a klinikai gyakorlatban használt I. típusú kollagén-bázisú idegvezető cső minden bizonnyal a leginkább biokompatibilis és eredményei összehasonlíthatóak hatékonyságban a konvencionális („gold standard”) autolog eljárásokkal. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy fenti megállapítás csupán a 2 cm-nél kisebb idegdefektusok kezelése esetén érvényes (8).

A tubulizációs műtéti technika előnyei és korlátai

A tárgyalt idegvezetők használatának előnye, hogy csökken a szöveti infiltráció, a sarjszövet kialakulása, ily módon redukálva a neuroma és a hegyszövet képződését, azaz a neuropátiás panaszokat és az egyéb szövődeményeket. A cső formájú felépítés gondoskodik egy zárt, permeabilis mikrokörnyezetről, elősegítve a lényeges neurotrofikus faktorok koncentrációját, így serkentve az ideg regenerációt (18, 26). A hagyományos sebészeti eljárásokkal (beleértve az autolog idegátültetést is) összehasonlítva több előnnyel is rendelkezik: a műtétnél kevesebb öltést igényel, így az operáció ideje jelentősen rövidebb, nem szükséges egy másik műtét is (autotranszplantátum kivétele), és elkerülhetők az ideg kivételi helyén létrejövő panaszok (11). Ugyanakkor klinikailag bizonyított, hogy a felszívódó idegvezetők több hátránnyal is rendelkeznek. Elsősorban megemlítendő, hogy számos kísérleti állatnál kitűnő eredményeket regisztráltak, azonban

tudni kell, hogy a regenerációs kapacitásuk jobb, és anatómiai felépítésük sem hasonlítható össze az emberével. Ezért e kísérletek eredményei csak fenntartással adaptálhatók az emberi viszonyokra. A hosszabb (<3 cm) idegvezető csöveknél megfigyelték, hogy az üres cső hajlamos az axonok növekedését nehezítő collapsusra (9). Egy bizonyos: rövid hiánnyal rendelkező, kis átmérőjű idegeknél a sikeres experimentális vizsgálatok után humán vonatkozásban is jó eredményeket értek el a tubulizációs technikával (9, 14). A növekedési faktorok idegvezető csövön belüli optimális koncentrációja az idegregeneráció szempontjából döntő és a cső hosszának és átmérőjének növelése (a megnövekedett belső térfogat) e faktorok töménységében lényeges csökkenést idéznek elő (26).

Újabb fejlődési irányzatok

A rövid idegvezető csövekben létrejövő idegregeneráció során öt fázisra bontható gyógyulási folyamatot találtak: 1) a *foliadék* szakaszt, ahol a lument mindkét idegcsontból származó, növekedési faktorokban és a sejtközi állomány precursoraiban gazdag exsudatum tölti ki; 2) a *sejtközi állomány* (mátrix) fázis, ahol acellularis fibrin képződik; 3) a *sejtes fázist*, amelyre jellemző a különböző sejt-típusok proliferációja és migrációja, valamint a Schwann-sejtekből származó *Büngner*-kötegek kialakulása; 4) az *axonális* szakaszt, ahol a proximalis idegcsontból kinövő, a Schwann-sejtek és a nerotrofikus faktorok által vezérelt új axonok a distalis csont identikus rostjaiba igyekeznek belenőni; 5) végül a *myelinizációs* fázist, amelyet jellemez az új axonok formálódó, fokozatosan kialakuló érési és myelinizációs folyamata (9, 11). Nagyobb idegdefektusok esetében az üres lumennel rendelkező, hosszú idegvezető csöveknél nem kielégítő műtéti végeredmények mutatkoztak. Ezek a megállapítások vezettek azután a szövetépítés újabb módszereinek a kidolgozásához: a hosszabb idegvezetők lumenét megvédve a korábban tárgyalt összeeséstől, a cső belsejét különböző, autolog szövetekkel, növekedési faktorokkal és sejtekkel töltötték fel, ily módon értek el jóval sikeresebb végeredményeket (9).

Ami az idegvezető csövek felépítését illeti, hagyományosan, a klinikai gyakorlatban

használt idegvezetők egy vagy két (természetes, vagy szintetikus) anyagot tartalmaztak. Újabban, azzal a céllal, hogy tovább javítsák az idegregeneráció hatékonyságát, különböző biológiai anyagokat és technikákat fejlesztettek ki a tervezés és a gyártás során az újabb felszívódó és szövetbarát idegcsöveknek (2). Az idegregeneráció lefolyásában fontos szerepet játszó *fibrin* autolog formában használják fel az idegvezető csövek gyártásánál és jobb eredményeket értek el, mint a poly- ϵ -hydroxybutirate alapú implantátummal. A természetes biopolimer *chitosan* szintén kipróbálták az ideghiányok áthidalására, a közlések szerint jó eredménnyel. A legfrissebb adatok szerint jó hatásokkal alkalmazzák szintetikus és természetes, szövetbarát, felszívódó polimer anyagokból készült szálakból, illetve rostokból, igen finom *gépi fonással* előállított csöveket is, amelyeknek mikroszkopikus méretű lyukacsai lehetővé teszik a sejt proliferációt és a migrációt. Az eredmények javítása céljából számos természetes, vagy szintetikus anyagot vizsgáltak meg az idegvezető csövek lumenének feltöltésére, hogy pótolják a hiányzó, fibrin alapú mátrixot. Kitöltő anyagként fibrin, hidrogéleket, kollagén szivacsot, rostos, vagy szálszerkezetű anyagokat használtak fel sikeresen intraluminálisan az ideg regeneráció elősegítésére (9).

A növekedési faktorok szerepe

Idegsérülések esetén számos növekedési faktor választódik ki a sérült idegcsontokból, elindítva ezzel a teljes idegregeneráció folyamatát. A neurotrophicus faktorok három fő csoportra oszthatók fel: 1) neurotrophinok (ehhez tartozik a nerve growth factor [NGF]; a brain-derived neurotrophic factor [BDNF], a neurotrophin-3 [NT3] és a neurotrophin-4 [NT4], 2) glial-cell-derived neurotrophic factor [GDNF] és 3) a neuropoietic cytokinek (beleértve a ciliary neurotrophic factor [CNTF] is). Több tanulmány számolt be e növekedési faktorok különböző típusaival elért kedvező gyógy eredményeiről. Ezen anyagok közvetlenül beépíthetők az idegvezető csövekbe oldat bejuttatásával, vagy hordozó anyag révén (2, 11, 15, 23). Általánosságban azonban elmondható, hogy a növekedési faktorok rövid felezési idővel rendelkeznek, hatásuk gyakran

dózis-függő és idővel hatásuk csökken, ezért is előnyösebb a hordozóanyagban történő bevitel: ilyenek az intraluminális kitöltő anyagok, úgymint hidrogélek, (fibrin) fibrin szivacsok, mikrogömbök, illetve szálak, vagy rostok. A hidrogélek kombinálhatók más hordozóanyag rendszerekkel a növekedési faktorok lassú felszívódása érdekében a regenerálódó mikrokörnyezetben. A szilikon bázisú idegvezető cső, heparin hordozó anyagot tartalmazó fibrin-hidrogéllal kitöltve lehetővé tette a neurotrophicus faktorok (NGF) lassú felszívódását. Ugyanerre a célra felhasználtak kollagén mátrixot is, és a közölt eredményeket jónak írták le. Mindezek a kísérletes és klinikai tapasztalatok arra engednek következtetni, hogy a növekedési faktorokkal elegyített hidrogélek szignifikáns módon segítik az ideg regenerációt, és összehasonlíthatóvá teszik e módszert az autolog idegátültetéssel. Újabban egyes neurotrophicus faktorokat (chitosan, chondroitin sulphate) az idegcsövek (poly-DL-lactic acid) falába bejuttatva érték el figyelemreméltó kísérletes eredményeket (42).

Sejt terápia

A sérülés helyén található sejtek irányítják a perifériás idegregeneráció komplex folyamatát. Idegsérülést követően e sejteknek köszönhetően nagyobb mennyiségben (neurotrophicus és angiogenikus) növekedési faktorok, a sejtközi állományból molekulák valamint cytokinek szabadulnak fel a sérült idegvégékből, létrehozva optimális, regenerációs mikrokörnyezetet, amely kiváltja és támogatja az idegregenerációt (41). Ilyenkor a Schwann-sejtek számukban jelentősen (4–17-szeresen) felszaporodnak és stabil, fizikai és molekuláris szintű támogatást nyújtanak a növekvő axonoknak (8, 9, 11, 33).

A Schwann-sejtek szerepe

Jelenleg az autolog Schwann-sejtek felhasználását tartják legelőnyösebbnek a sejt alapú kezelésben, a kísérletes körülmények között vizsgált perifériás idegregeneráció kutatásában. E sejtek vezérlik a sérült ideg gyógyulását az alapvető neurotrophicus faktorok, és a sejtközi állomány molekulái révén továbbá aktív részvételük van a Waller-féle idegdegenerációban is (15). Fenti sejteket

többféle formában alkalmazták állatkísérletekben az ideggyógyulás tanulmányozására és legelőnyösebbnek az allogén, valamint az autolog formákat találták (8, 9).

Az összejek

Az összejek számos fajtája használatos a biológiai, arteficiális idegvezető csövekben (bioartificial nerve conduit) alkalmazva az idegregeneráció serkentésére, elsősorban állatkísérletekben. Ezen összejeket jellemzi az alacsony immunitás készségük és speciális szövetkultúrában képesek differenciálódni multiplex mesodermális, neuralis és glia eredetű származékokká (16). Csontvelőből, továbbá zsírszövetből kinyert mesenchymalis összejek szélesebb körben kerültek felhasználásra a perifériás idegsérülések szövetépítési eljárásainál. Míg a csontvelő kinyerés viszonylag invazív eljárást igényel, addig a zsírszövet eltávolítása lényegesen egyszerűbb, leszívással is elvégezhető és valószínűleg a leggyakrabban végzett összejt nyelési technika (9).

A sejt alapú kezeléseket sikeresen ötvözték a decellularizált idegtranszplantátumokkal. A csontvelőből nyert összejeket fibrinnel elegyítették és befecskendezték a decellularizált ideg graft belsejébe, amellyel 1,5 cm-es ideghiányt hidaltak át. A kísérletes eredmény jónak bizonyult (43). Mindezek az eredmények alátámasztották, hogy a mesenchymalis összejek hatékony és összehasonlítható választási lehetőséget jelentenek a Schwann-sejt kezeléssel szemben, a kísérletes szövetépítési eljárásokban, azonban a széles körű klinikai felhasználás a jövő feladatát fogja képezni (9).

MEGBESZÉLÉS

Jelenleg többféle sebészeti módszert alkalmaznak a perifériás idegsérülések eredményes kezelésére. Az idegcsonkok közötti rövid defektus esetében a direkt helyreállítás (primer idegvarrat) a sebészek által a leggyakrabban végzett, bevált módszer és jó végeredményekkel kecsegtet. Ha ez nem végezhető el, a szakirodalomban egyre több esetet közölnek a neurotizációs műtétekről (end-to-side idegvarratokkal), elsősorban a felső végtag idegsérüléseinél. Bár ilyenkor a donor-idegen funkciókieséssel kell számolni.

A defektussal járó idegsérülések eseteiben az ideg autotranszplantátum beültetése a leginkább bevált eljárás, amely műtét után jó, vagy kitűnő végeredményre számíthatunk az érzés visszatérésénél, azonban a motoros funkciók helyreállása már nem ilyen kedvező. Az allograft (homotranszplantátum) hatékony alternatívát jelenthet és ideghiányoknál, számos esetben sikeres végeredményekről számoltak be. A homotranszplantátumokat beültetés előtt liofilizációs eljárással kezelve, csökkenteni tudták a recipiens szervezet részéről adott immunválaszt, ugyanakkor a graft megtartotta fizikális tulajdonságait és molekuláris struktúráját. Az utóbbi években különböző decellularizált allograftokat hoztak hivatalosan forgalomba, az USA-ban, klinikai felhasználás céljaira. Alkalmazásával a szenzoros regenerációt jónak találták, közel az egészséges szinthez. Azonban jelenleg még nem rendelkezünk elegendő ismerettel a tárgyalta, allograft-alapú módszerek hatásosságáról; ezért a kutatások folytatására és jóval több klinikai bizonyítékra van szükség az eljárás széles körű alkalmazása előtt.

A tubulizációs módszer ígéretes alternatívának látszik az idegdefektusok kezelésére. Az idegcsonkokat biológiailag szövetbarát, illetve szintetikus anyagokból tervezték és gyártották, hogy zárt környezetet teremtsenek az ideg regenerációra és biztosítsák az axonok vezetését a distalis idegcsonkba, továbbá támogassák és védjék a gyógyuló ideget. Számos idegvezető cső klinikai felhasználását már hivatalosan is engedélyezte az Amerikai Élelmiszer és Gyógyszer Engedélyeztetési Hivatal (FDA), mivel nemcsak a természetes alapanyagú, hanem a szintetikus csövek alkalmazása után is jó gyógyeredményeket értek el rövid idegdefektusoknál a klinikai gyakorlatban. Sebészi vonatkozásban fontos megemlíteni, hogy e vezető csövek beültetése könnyen elsajátítható, a műteti időtartam rövid, kevesebb öltéssel rögzíthető és a neuropathiás szövődmények előfordulása is kisebb. A sebészek leginkább kollagén alapú, illetve poliglukolsav (PGA) bázisú implantátumokat ültetnek be. A kollagén alapú cső valószínűleg a leginkább szövetbarát vezetőcső, ugyanakkor a PGA-bázisú cső kevésbé biokompatibilis, de jobb mechanikai tulajdonságokkal rendelkezik. Jelenleg széles körben elfogadott, hogy a tubulizációs technika biztos

és hatékony választás, amikor az idegcsonkok közötti hiány nem több mint 3 cm.

A sebészeti technika és a szövetépítés (tissue engineering) jelentős fejlődése ellenére az autolog idegtranszplantátum ma is a leghatásosabb eljárásnak számít a nagyobb idegdefektusok pótlására. Üres idegvezető csövekkel azonban nem tudtak elérni optimális eredményeket, ugyanakkor – kísérletes körülmények között – a csőbe juttatott kitöltőkkel (fillers), növekedési faktorokkal, és a dolgozatban korábban említett sejt-bázisú módszerekkel szignifikáns javulást tapasztaltak az ideg regenerációban és a funkcionális eredményekben. Különböző biológiai anyagokat használtak fel a felszívódó csövek lumenének kitöltésére: hidrogéleket, hártályakat és szálakat. Több kísérletes tanulmány kimutatta, hogy mindezek jelentősen gyorsíthatják az idegszövet gyógyulását. Hasonló pozitívhatással járt a neurotrophikus faktorok valamint az extracelluláris mátrix molekulák alkalmazása is. Ezen molekulák serkentik a Schwann-sejtek proliferációját, a sejt migrációt és az axonok növekedését, és ily módon gyorsítják az ideg regenerációt. Megállapítható, hogy két, vagy több növekedési faktor bevitel intraluminalis

kitöltővel szignifikáns javulást hoz létre kísérletes körülmények között az ideggyógyulásban, összehasonlítva az ideg autografttal. Azonban a növekedési faktorok eredményeinek mindenre kiterjedő, pontos, in vivo vizsgálata még hiányzik.

Sejt-bázisú terápiás módszerek ígéretes kezelési lehetőségként merültek fel az ideg regeneráció kezelésében. A Schwann-sejtek beültetése régóta alkalmazott eljárás a kísérletes sejt-alapú szövetépítésében. Sajnálatos módon, azonban e módszer számos hátránnyal is rendelkezik, azonban ezek többsége enyhíthető az összejtek felhasználásával.

A dolgozatban ismertetett újabb – főleg kísérletes – módszerekből igyekeztünk bemutatni az ideg regeneráció felismerésében és elősegítésében ez ideig történt fejlődést, azonban jóval kevesebb negatív eredményt közlő dolgozatot találtunk, amelyek segítettek volna a szakembereknek jobban megérteni a sikertelen végeredmények okait. Az elérhető adatokból nyilvánvalónak látszik, hogyha minél jobban megismerjük az ideg regenerációban szerepet játszó sejt és molekuláris folyamatokat, annál eredményesebb lesz az idegsérültjeink gyógyítása.

IRODALOM

1. Battiston B., Raimondo S., Tos P., Gaidano V., Audisio C., Scevola A., Perroteau I., Geuna S.: Chapter 11: Tissue engineering of peripheral nerves. *Int. Rev. Neurobiol.* 2009. 87: 227-249. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)87011-6](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)87011-6)
2. Bell J. H., Haycock J. W.: Next generation nerve guides: materials, fabrication, growth factors and cell delivery. *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2012. 18. (2): 116-128. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2011.0498>
3. Bíró V.: Szövetépítés lehetőségei a kéz hajlítóján sérüléseinek helyreállításában. *Orv. Hetil.* 2015. 156. (6): 216-220. <https://doi.org/10.1556/OH.2015.30094>
4. Bíró V.: A kezelési elvek fejlődése a kéz idegsérüléseinek helyreállításában. *Orv. Hetil.* 2012. 153. (45): 1767-1778. <https://doi.org/10.1556/OH.2012.29480>
5. Bíró V.: A mesenchymalis összejtek szerepe a kéz idegsérüléseinek helyreállításában. *Orv. Hetil.* 2013. 154. (15): 574-580. <https://doi.org/10.1556/OH.2013.29586>
6. Bíró V.: Gondolatok a kéz idegsérüléseinek végeredményét befolyásoló tényezőkről. *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet.* 2015. 58 (1): 81-85.
7. Campbell W. W.: Evaluation and management of peripheral nerve injury. *Clin. Neurophysiol.* 2008. 119. (9): 1951-1965. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.018>
8. Carriel V., Garzon I., Alaminos M., Campos A.: Evaluation of myelin sheath and collagen reorganization pattern in a model of peripheral nerve regeneration using an integrated histochemical approach. *Histochem. Cell Biol.* 2011. 136. (6): 709-711. <https://doi.org/10.1007/s00418-011-0874-3>
9. Carriel V., Alaminos M., Garzon I., Campos A., Cornelissen M.: Tissue engineering of the peripheral nervous system. *Expert Rev. Neurother.* 2014. 14. (3): 201-318. <https://doi.org/10.1586/14737175.2014.887444>
10. Dahlin L. B.: Techniques of peripheral nerve repair. *Scand J. Surg.* 2008. 97. (4): 310-316. <https://doi.org/10.1177/145749690809700407>
11. Daly W., Yao I., Zeugolis D., Windebank A., Pandit A.: A biomaterials approach to peripheral nerve regeneration: bridging the peripheral nerve gap and enhancing functional recovery. *J. R. Soc. Interface.* 2012. 9. (67): 202-221. <https://doi.org/10.1098/rsif.2011.0438>
12. Gilbert T. W., Sellaro T. L., Badylak S. F.: Decellularization of tissues and organs. *Biomaterials.* 2006. 27. (19): 3675-3683.

13. Geuna S., Nicolino S., Raimondo S., Gambarotta G., Battiston B., Tos P., Perroteau I.: Nerve regeneration along bioengineered scaffolds. *Microsurgery*. 2007. 27. (5): 429-438. <https://doi.org/10.1002/micr.20383>
14. Kehoe S., Xhang X. F., Boyd D.: FDA approved guidance conduit and wraps for peripheral nerve injury: a review of materials and efficacy. *Injury*. 2012. 43. (5): 553-572. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2010.12.030>
15. Konofaos P., Ver Halen J. P.: Nerve repair by means of tubulization: past, present, future. *J. Reconstr. Microsurg.* 2013. 29. (3): 149-164. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1333316>
16. Ladak A., Olson J., Tredget E. F., Gordon T.: Differentiation of mesenchymal stem cells to support peripheral nerve regeneration in a rat model. *Exp. Neurol.* 2011. 228. (2): 242-252. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.01.013>
17. Lui H., Vaquette C., Bindra R.: Tissue engineering in hand surgery. A technology update. *J. Hand Surg. Am.* 2017. 42. (9): 727-735. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2017.06.014>
18. Lundborg G., Longo F. M., Varon S.: Nerve regeneration model and trophic factors in vivo. *Brain Res.* 1982. 232. (1): 157-161. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(82\)90618-7](https://doi.org/10.1016/0006-8993(82)90618-7)
19. Lundborg G. R.: Nerve injury and repair: regeneration, reconstruction, and cortical remodelling. Philadelphia, PA., Elsevier/Churchill Livingstone. 2004.
20. Lundborg G., Rosen B., Dahlin L. et al.: Tubular repair of the median or ulnar nerve in the human forearm: a 5-year follow-up. *J. Hand Surg. Br.* 2004. 29. (2): 100-107. <https://doi.org/10.1016/j.jhsb.2003.09.018>
21. Mackinnon S. E., Doolabh V. B., Novak C. B., Trulock E. P.: Clinical outcome following nerve allograft transplantation. *Plast. Reconstr. Surg.* 2001. 107. (6): 1419-1429. <https://doi.org/10.1097/00006534-200105000-00016>
22. Möriz V., Biró V., Pfund T., Tornóczy T., Várhidy L.: Perifériás idegdefektusok kísérletes helyreállítása autológ ideg- és véna interpozitummal. *Magy. Traumatol. Ortop.* 1995. 38: 195-200.
23. Nectow A. R., Marra K. G., Kaplan D. L.: Biomaterials for the development of peripheral nerve guidance conduits. *Tissue Eng. Part B. Rev.* 2012. 18. (1): 40-50. <https://doi.org/10.1089/ten.teb.2011.0240>
24. Pabari A., Yang S. Y., Seifalian A. M., Mosahebi A.: Modern surgical management of peripheral nerve gap. *J. Plast. Reconstr. Aesthet. Surg.* 2010. 63. (12): 1941-1948. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2009.12.010>
25. Raimondo S., Nicolino S., Tos P., Battiston B., Giacobini-Robecchi MG, Perroteau I, Geuna S.: Schwann cell behavior after nerve repair by means of tissue-engineered muscle-vein combined guides. *J. Comp. Neurol.* 2005. 489. (2): 249-259. <https://doi.org/10.1002/cne.20625>
26. Ray W. Z., Mackinnon S. E.: Management of nerve gaps: autografts, nerve transfers and end-to-side neurorrhaphy. *Exp. Neurol.* 2010. 223. (1): 77-85. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.03.031>
27. Renner A., Sántha E.: A kéz sebészete. Budapest. Kadix Press. 2014.
28. Rinker B., Liao J. Y.: A prospective randomized study comparing woven polyglycolic acid and autologous vein conduits for reconstruction of digital nerve gaps. *J. Hand Surg. Am.* 2011. 36. (5): 775-781. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2011.01.030>
29. Salamon A.: Szövetpótlás biológiai és biomateriális tudományok alkalmazásával (Tissue engineering). *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*. 2005. 48: 340-351.
30. Sántha E.: A perifériás idegek sérülései. In: Renner A., Sántha E.: A kéz sebészete. Budapest. Kadix Press. 2014. 281-301. p.
31. Schlosshauer B., Dreesmann L., Schaller H. E., Sinis N.: Synthetic nerve guide implants in humans: a comprehensive survey. *Neurosurgery*. 2006. 59. (4): 740-747. <https://doi.org/10.1227/01.NEU.0000235197.36789.42>
32. Seddon H.: Three types of nerve injury. *Brain*. 1943. 66: 237-288. <https://doi.org/10.1093/brain/66.4.237>
33. Siemionow M., Brzezicki G.: Chapter 8: Current techniques and concepts in peripheral nerve repair. *Int. Rev. Neurobiol.* 2009. 87: 141-172. [https://doi.org/10.1016/S0074-7742\(09\)87008-6](https://doi.org/10.1016/S0074-7742(09)87008-6)
34. Simonka J. A.: A perifériás idegsérülések ellátásával szerzett tapasztalataink (184 nagy idegtörzs- és 331 digitális idegsérülés eredményeinek értékelése). *Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet*. 1996. 39: 59-69.
35. Simonka J. A.: Perifériás plexus és idegsérülések sebészeti ellátása. In: Büki A., Szeifert Gy. (Szerk.): A neurotraumatológia alapvonalai. Budapest. Semmelweis Kiadó. 2014. 282-289. p.
36. Squintani G., Bonetti B., Paolin A., Vici D., Cogliati E., Murer B., Stevanato G.: Nerve regeneration across cryopreserved allografts from cadaveric donors: a novel approach for peripheral nerve reconstruction. *J. Neurosurg.* 2013. 119. (4): 907-913. <https://doi.org/10.3171/2013.6.JNS121801>
37. Sunderland S.: Nerves and nerve injuries. 2. ed. Edinburgh. Churchill Livingstone. 1978.
38. Taras J. S., Amin N., Patel N., McCabe L. A.: Allograft reconstruction for digital nerve loss. *J. Hand Surg. Am.* 2013. 38. (10): 1965-1971. <https://doi.org/10.1016/j.jhsa.2013.07.008>
39. Tos P., Battiston B., Ciclamini D., Geuna S., Artiaco S.: Primary repair of crush nerve injuries by means of biological tubulization with muscle-vein combined grafts. *Microsurgery*. 2012. 32. (5): 358-363. <https://doi.org/10.1002/micr.21957>
40. Vízkelety T. (főszerk.): A Magyar ortopédia, traumatológia és határterületei bibliográfiája a kezdetektől napjainkig. Budapest. A Magyar Traumatológus Társaság, a Magyar Ortopéd Társaság, a Magyar Kézsebész Társaság és a Magyar Plasztikai Sebész Társaság Kiadványa. 2007.
41. Webber C., Zochodne D.: The nerve regenerative microenvironment: early behavior and partnership of axons and Schwann cells. *Exp. Neurol.* 2010. 223. (1): 51-59. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2009.05.037>
42. Xu H., Yan Y., Li S.: PDLLA/chondroitin sulfate/chitosan/NGF conduits for peripheral nerve regeneration. *Biomaterials*. 2011. 32. (20): 4506-4516. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.02.023>

43. Zhao Z., Wang Y., Peng J., Ren Z, Zhang L, Guo Q, Xu W, Lu S.: Improvement in nerve regeneration through a decellularized nerve graft by supplementation with bone marrow stromal cells-in-fibrin. *Cell.Transplant.* 2014. 23. (1): 97-110.
<https://doi.org/10.3727/096368912X658845>

Prof. Dr. Bíró Vilmos, Ph.D., D.Sc.

7633 Pécs Hajnóczy u. 25/a.

E-mail: vilmosbirodr@gmail.com